

AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK II - KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Julia Mayerle

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Habilitationsschrift der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Simon Hohenester
(2017)

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. SIMON HOHENESTER

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

A. HABILITATIONSSCHRIFT

1. Zusammenfassung
2. Übersicht der Publikationen der kumulativen Habilitationsschrift
3. Abdrucke der wissenschaftlichen Arbeiten

B. ERGÄNZENDE UNTERLAGEN

1. Lebenslauf
2. Verzeichnis der wissenschaftlichen Veröffentlichungen
3. Erklärungen
4. Vorschläge zu möglichen Gutachtern

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. SIMON HOHENESTER

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

ZUSAMMENFASSUNG

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Zusammenfassung und Einordnung der Bedeutung der Arbeiten für das Fachgebiet

Grundlagen: Epidemiologie, Pathogenese und Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Chronisch cholestatische Lebererkrankungen wie Primär Biliäre Cholangitis (PBC), Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) oder Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase (PFIC) sind qua Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung seltene Erkrankungen [S. Hohenester and U. Beuers, 2017]. Jedoch erreicht die Prävalenz beispielsweise der PBC in ihrem Risikokollektiv, d.h. Frauen > 40 Jahren Lebensalter, ca. 1:1000 [S. Hohenester, et al., 2009]. Chronisch cholestatische Lebererkrankungen gehen mit Fibrose und schließlich Zirrhose der Leber einher und machen aufgrund unzureichender therapeutischer Möglichkeiten häufig eine Lebertransplantation notwendig. Sie machen folglich ca. 15% aller Lebertransplantationen in Europa aus und sind Ursache erheblicher Morbidität und Mortalität [R. Adam, et al., 2003]. Aufgrund der darüber hinaus bestehenden Knappheit der verfügbaren Organe ist die Entwicklung neuer Therapiemethoden für chronisch cholestatische Lebererkrankungen Ziel der hepatologischen Forschung.

Zwar wird Ursodeoxycholsäure (UDCA) vielfach zur Therapie cholestatischer Krankheitsbilder verwendet [S. Hohenester and U. Beuers, 2017]. Für die Wirksamkeit dieser Therapie gibt es aber abgesehen von der PBC keine hinreichende Evidenz. Sogar die Wirksamkeit bei der PBC wird von Cochrane Metaanalysen regelmäßig bezweifelt [C. Gluud and E. Christensen, 2002]. Grundlage und unerlässlich für die Entwicklung neuer Therapieoptionen ist daher zunächst ein besseres Verständnis der Pathogenese chronisch cholestatischer Lebererkrankungen.

Die der Cholestase-induzierten Leberdegeneration zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher ebenfalls nur unzureichend verstanden. Trotzdem wird in breitem Konsens folgender Kausalkette große Bedeutung in der Pathogenese beigemessen [S. L. Friedman, 2008]: chronische Cholestase führt zur Akkumulation von hydrophoben, toxischen Gallensäuren im Blut sowie in der Leber und verursacht eine Gallensäure-induzierte Leberschädigung. Dadurch werden pro-fibrotische Signalwege aktiviert, sodass es über eine Fibrose schließlich zur Zirrhose der Leber kommt. Allerdings fehlen bisher eindeutige experimentelle Belege für diese Annahme.

Bei Patienten mit chronisch cholestatischen Lebererkrankungen finden sich deutlich veränderte Gallensäureprofile in Serum und Galle

Die systemische und biliäre Akkumulation von toxischen Gallensäuren unter chronischer Cholestase konnten wir im Menschen untersuchen: im Rahmen einer Pharmakokinetikstudie mit 11 PBC Patienten und 11 alters- und geschlechtsadaptierten gesunden Probanden wurden Gallensäureprofile der Galle und des Plasmas vor und nach 3-wöchiger Einnahme der therapeutisch bei der PBC eingesetzten UDCA verglichen, sowie in Biopsien des Duodenums Biotransformationsenzyme auf mRNA und Proteinebene analysiert [K. Dilger, et al., 2012]. Es zeigte sich, dass unter chronischer Cholestase, wie erwartet, toxische Gallensäuren systemisch akkumulieren. Weiterhin zeigte diese Studie eine hohe Korrelation biliärer UDCA-Spiegel mit UDCA-Talspiegeln im Plasma, was zukünftig eine nicht-invasive Bestimmung der biliär wirksamen UDCA Konzentration erlaubt. Ferner bestätigte sich eine seit langem diskutierte Hypothese, wonach die gastrointestinale Biotransformationskapazität durch UDCA beeinflusst wird: UDCA induzierte auf Proteinebene die Expression von MRP2, BCRP und P-glycoprotein im Duodenum.

Unter chronischer Cholestase akkumulierende Gallensäuren induzieren hepatozelluläre Cholestase

Nach gängiger Vorstellung zur Pathogenese der cholestatischen Leberfibrose (s.o.) führen die erhöhten Spiegel toxischer Gallensäuren unter Cholestase zur Apoptose von Leberzellen, wofür wir kürzlich im Menschen indirekte Belege fanden [G. Denk, et al., 2014]: in Seren von 52 Patienten mit PBC und 37 Patienten mit PSC fanden wir im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich erhöhte Plasmaspiegel der Apoptosemarker sFAS, M30 und M60.

Die diesem leberzelltoxischen Effekt von hydrophoben Gallensäuren zugrunde liegenden molekularen Mechanismen müssen *in vitro* besser charakterisiert werden, um potentielle therapeutische Targets zu identifizieren. Wir konnten in primären sowie kultivierten Hepatozyten einen bislang unbekannten Signalweg des Gallensäure-induzierten Zelltods identifizieren. Eine Isoform der üblicherweise mit Überlebenssignalen verbundenen Phosphatidyl-Inositol-3-kinase, PI3K p110 γ , vermittelte in unseren Versuchen spezifisch und prominent Gallensäure-induzierte Apoptose [S. Hohenester, et al., 2010].

Die hepatobiliäre Forschung ist auf die Verwendung von *in vitro* Systemen angewiesen, insbesondere zur Entschlüsselung molekularer Mechanismen. Hierzu werden stabile Leberzelllinien oder primäre Leberzellen in Kultur gehalten. Als Störfaktoren sind hierbei wie in allen *in vitro* Systemen die unphysiologischen Veränderungen des ‚microenvironments‘ zu bedenken. Ein neben der Optimierung der Kulturbedingungen, z.B. durch spezielle Kulturmedien oder spezielle Kulturschalen, bisher wenig beachteter Faktor ist hierbei der Sauerstoffpartialdruck. *In vivo* herrschen in der Leber relativ niedrige Sauerstoffpartialdrucke, da dieses Organ vornehmlich venös über die Pfortader versorgt wird. Im Vergleich hierzu finden Standardzellkulturen unter relativ hyperoxischen Bedingungen statt (21% O₂). Wir haben daher untersucht, inwieweit „Normoxie“ (Kultur mit 6% O₂) Einfluss auf hepatozelluläre Funktionen hat und untersuchten zunächst den Einfluss von Normoxie auf hepatozelluläre Apoptose [S. Hohenester, et al., 2014]. Es zeigte sich, dass unter Normoxie gehaltene primäre und kultivierte

Hepatozyten wesentlich weniger anfällig für Gallensäure-induzierte Apoptose waren. Als hierbei putativ involvierte Signalmoleküle konnten N-Myc, Gelsolin und Carboanhydrase IX identifiziert werden.

Pathophysiologie von Gallengangsepithelzellen in chronischer Cholestase

Die Autoimmunreaktion in der PBC richtet sich gezielt gegen das Epithel der Gallengänge (Cholangiozyten) [S. Hohenester, et al., 2009]. In der Folge kommt es zu einer Rarefizierung der kleinen und mittleren Gallengänge bis 100µm Durchmesser und zum Progress der Cholestase. Da sich die Immunreaktion in der PBC gegen ein ubiquitär exprimiertes mitochondriales Enzym (PDC-E2) richtet, ist die Gewebsspezifität der Immunreaktion bisher unverstanden. Berichte, wonach apoptotische Cholangiozyten PDC-E2 auf ihrer Oberfläche exprimieren und damit immunogen wirken könnten, veranlassten uns zu einer gezielten Untersuchung der cholangiozellulären Pathophysiologie [S. Hohenester, et al., 2012]. Cholangiozyten sind physiologischerweise hohen, millimolaren Konzentrationen von Gallensäuren in der Galle ausgesetzt, welche für andere Zelltypen hoch toxisch wären. Wir konnten zeigen, dass Cholangiozyten durch Sekretion von Bikarbonat („biliärer Bikarbonatschirm“) die Penetration durch Gallensäuren, insbesondere der im Menschen vorherrschenden Glycin-Konjugate, verhindern. Eine molekulare Störung der Bikarbonatsekretion etwa durch knockout des „Anion Exchanger 2 (AE2)“ führte zu einer deutlich erhöhten Anfälligkeit von Cholangiozyten für Gallensäuren-induzierte Apoptose. Defekte der AE2 Aktivität waren bereits früher mit der PBC im Menschen sowie mit einem PBC-ähnlichen Krankheitsbild in der Maus in Verbindung gebracht worden, was nun mechanistisch erklärt werden konnte.

Während in der Pathogenese der PBC die Bedeutung von cholangiozellulärem Zelltod und aberranter Immunreaktion gut belegt ist, bleibt die Ursache der progredienten biliären Fibrose bei der PSC weiterhin unklar. Genomweite Assoziationsstudien (GWAS) haben zahlreiche „Risikogene“ der PSC identifiziert. Die pathophysiologische Bedeutung keines dieser Risikogene konnte jedoch bisher *in vitro* mechanistisch erklärt oder *in vivo* belegt werden. Eines der Kandidatengene ist Fucosyltransferase 2 (FUT2). Nach unserer Hypothese ist die FUT2-vermittelte Glykosilierung von Oberflächenproteinen von Cholangiozyten Bestandteil des „biliären Bikarbonatschirms“, welcher Cholangiozyten vor der Toxizität hydrophober Gallensäuren schützt [U. Beuers, et al., 2010]. *In vivo* konnten wir dank des Modells der Fut2-knockout Maus zeigen, dass die Expression von Fut2 zur Aufrechterhaltung der normalen Leberfunktion beiträgt [L. Maroni, et al., 2017]. Fut2^{-/-} Tiere zeigten eine periductale Fibrose und waren anfälliger gegenüber der Hepatotoxizität der humanen, hydrophoben Gallensäure Glycochenodeoxycholsäure (GCDC).

Limitationen bestehender PBC-Mausmodelle

Mausmodelle humaner Erkrankungen sind wertvolle Tools zur Entschlüsselung pathogenetischer Mechanismen sowie zur Erprobung neuer Therapiemethoden. Zahlreiche etablierte Mausmodelle der PBC wurden über den Nachweis der im Menschen hochspezifischen und hochsensitiven Autoantikörper AMA-M2 definiert. Im Rahmen der experimentellen Arbeit mit einem dieser Modelle, der dnTGFβ-Maus, führten wir vergleichende immunologische Untersuchungen in Seren von Mäusen und Seren von PBC

Patienten durch [S. Hohenester, et al., 2013]. Wir konnten bestätigen, dass in den verwendeten transgenen Tieren AMAs auftraten. Jedoch waren diese bei einer echten Titerbestimmung (Ermittlung derjenigen Serumkonzentration, welche zu einem halbmaximalen ELISA-Signal führt, EC₅₀) nur knapp 4-fach gegenüber Kontrollen erhöht. In PBC-Patienten wiesen wir dagegen eine im Mittel über 2500-fache Erhöhung nach. Darüber hinaus waren AMA Spiegel in der Maus abhängig vom Lebensalter und stiegen auch bei gesunden Tieren an; ein Effekt, den wir in PBC Patienten oder gesunden Kontrollen nicht nachweisen konnten. Damit bestätigten wir die Hypothese, dass der Nachweis von AMA in der Maus, anders als beim Menschen, nicht ausreichend spezifisch eine PBC-ähnliche Erkrankung definiert. Die Verwendung der zahlreichen Mauslinien, deren Definition als PBC-Modell hauptsächlich auf dem AMA Nachweis beruht, ist daher kritisch zu hinterfragen.

Wirkmechanismen der Ursodeoxycholsäure

UDCA ist Mittel der Wahl zur Behandlung der PBC und kann in bis zu zwei Dritteln der Patienten einen Progress der Erkrankung verhindern [S. Hohenester, et al., 2009]. Die diesem protektiven Effekt zugrunde liegenden Wirkmechanismen der UDCA zu entschlüsseln, könnte die Entwicklung neuer Therapien erlauben. Dies würde die Behandlung bisher therapierefraktärer PBC Patienten und ggf. von Patienten mit anderen chronisch cholestatischen Lebererkrankungen ermöglichen, für welche bisher keine Therapieoptionen etabliert sind.

Die Analyse der biliären und plasmatischen Gallensäureprofile von 11 PBC Patienten und 11 alters- und geschlechtsadaptierten gesunden Probanden vor und nach 3-wöchiger Einnahme von UDCA im Rahmen der oben bereits erwähnten Studie [K. Dilger, et al., 2012] zeigte eine prominente Verschiebung der Gallensäurekonzentrationen von hydrophoben hin zu hydrophilen Gallensäuren sowie eine Beeinflussung der Taurin- bzw. Glycinkonjugation des gesamten Gallensäurepools. Beide Effekte verringern die Toxizität der Gallensäurepools des Menschen.

Im Rattenmodell akut induzierter Cholestase konnten wir UDCA-Effekte weiter mechanistisch aufschlüsseln [R. Wimmer, et al., 2008]. Die Aktivierung spezifischer Signalwege vermittelte post-translational die gezielte Insertion von Transportproteinen wie Mrp2 in die kanalikuläre Membran und verbesserte so die Gallensekretion.

Ausblick: Neue Therapieoptionen chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Zusammengenommen erbrachten die hier skizzierten Untersuchungen maßgebliche und neue Erkenntnisse über die Physiologie der Leberfunktion, die Pathogenese chronisch cholestatischer Lebererkrankungen, die Veränderungen der Leberfunktion unter Cholestase sowie die Wirkmechanismen bisher etablierter Therapien. Dieser Erkenntnisgewinn flankierte die Entwicklung neuer Therapieoptionen. So bilden z.B. die Daten zum biliären Bikarbonatschirm die mechanistische Basis, um die protektive Wirkung neuer Therapeutika wie Obeticholsäure oder norUDCA in der PBC und PSC zu erklären. Unsere Gruppe ist aktiv an der klinischen Evaluation dieser neuen Therapeutika beteiligt. Eine klinische Phase II Studie zeigte dabei erstmals eine Wirksamkeit von norUDCA auf Serummarker der Cholestase bei Patienten mit PSC [P. Fickert, et al., 2017]. Obeticholsäure wurde im

Dezember 2016 zur Therapie der PBC zugelassen, nachdem eine Phase III Studie positive Effekte auf etablierte Surrogatmarker der Prognose gezeigt hatte. In dieser Zulassungsstudie war unsere Gruppe eines der größten Studienzentren [F. Nevens, et al., 2016], wodurch wir die Translation unserer Arbeit in den klinischen Alltag aktiv begleiten konnten. Zahlreiche weitere Therapeutika mit unterschiedlichen molekularen Wirkstrategien warten heute, nach Jahrzehnten ohne wesentlichen therapeutischen Fortschritt im Bereich cholestatischer Erkrankungen, auf die weitere klinische Erprobung. Diese wollen wir weiter klinisch und grundlagenwissenschaftlich voranbringen.

Dr. med. Simon Hohenester

Medizinische Klinik II - Klinikum der Universität München - Großhadern • Marchioninistrasse 15 • 81377 München
Tel.: +49 89 4400 - 0 • simon.hohenester@med.uni-muenchen.de

Literatur:

- [R. Adam, 2003]** Adam, R., McMaster, P., O'Grady, J. G., Castaing, D., Klempnauer, J. L., Jamieson, N., Neuhaus, P., Lerut, J., Salizzoni, M., Pollard, S., Muhlbacher, F., Rogiers, X., Garcia Valdecasas, J. C., Berenguer, J., Jaeck, D., Moreno Gonzalez, E. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; 9(12):1231-1243
- [U. Beuers, 2010]** Beuers, U., Hohenester, S., de Buy Wenniger, L. J., Kremer, A. E., Jansen, P. L., Elferink, R. P. The biliary HCO₃(-) umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology* 2010; 52(4):1489-1496
- [G. Denk, 2014]** Denk, G., Omary, A. J., Reiter, F. P., Hohenester, S., Wimmer, R., Holdenrieder, S., Rust, C. Soluble intracellular adhesion molecule, M30 and M65 as serum markers of disease activity and prognosis in cholestatic liver diseases. *Hepatology Research* 2014; 44(13):1286-1298
- [K. Dilger, 2012]** Dilger, K., Hohenester, S., Winkler-Budenhofer, U., Bastiaansen, B. A., Schaap, F. G., Rust, C., Beuers, U. Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid profiles and intestinal detoxification machinery in primary biliary cirrhosis and health. *Journal of Hepatology* 2012; 57(1):133-140
- [P. Fickert, 2017]** Fickert, P., Hirschfield, G. M., Denk, G., Marschall, H. U., Altorjay, I., Farkkila, M., Schramm, C., Spengler, U., Chapman, R., Bergquist, A., Schrupf, E., Nevens, F., Trivedi, P., Reiter, F. P., Tornai, I., Halilbasic, E., Greinwald, R., Prots, M., Manns, M. P., Trauner, M. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017; 67(3):549-558
- [S. L. Friedman, 2008]** Friedman, S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134(6):1655-1669
- [C. Glud and E. Christensen, 2002]** Glud, C., Christensen, E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1:CD000551.
- [S. Hohenester and U. Beuers, 2017]** Hohenester, S., Beuers, U. [Chronic cholestatic liver diseases : Differential diagnosis, pathogenesis and current treatment in adults]. *Der Internist* 2017; 58(8):805-825
- [S. Hohenester, 2014]** Hohenester, S., Vennegheerts, T., Wagner, M., Wimmer, R., Drolle, H., Rieger, C., Denk, G. U., Rust, C., Fiegl, M. Physiological hypoxia prevents bile salt-induced apoptosis in human and rat hepatocytes. *Liver international* 2014; 34(8):1224-1231
- [S. Hohenester, 2013]** Hohenester, S., Beuers, U., Medina, J. F., Elferink, R. P. Antimitochondrial antibodies may be insufficiently specific to define primary biliary cirrhosis-like disease in mouse models. *Hepatology* 2013; 58(2):828-830
- [S. Hohenester, 2012]** Hohenester, S., Wenniger, L. M., Paulusma, C. C., van Vliet, S. J., Jefferson, D. M., Elferink, R. P., Beuers, U. A biliary HCO₃- umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes. *Hepatology* 2012; 55(1):173-183
- [S. Hohenester, 2010]** Hohenester, S., Gates, A., Wimmer, R., Beuers, U., Anwer, M. S., Rust, C., Webster, C. R. Phosphatidylinositol-3-kinase p110gamma contributes to bile salt-induced apoptosis in primary rat hepatocytes and human hepatoma cells. *J Hepatol* 2010; 53(5):918-926
- [S. Hohenester, 2009]** Hohenester, S., Oude-Elferink, R. P., Beuers, U. Primary biliary cirrhosis. *Seminars in Immunopathology* 2009; 31(3):283-307
- [L. Maroni, et al., 2017]** Maroni, L., Hohenester, S. D., van de Graaf, S. F. J., Tolenaars, D., van Lienden, K., Verheij, J., Marziani, M., Karlsen, T. H., Oude Elferink, R. P. J., Beuers, U. Knockout of the primary sclerosing cholangitis-risk gene *Fut2* causes liver disease in mice. *Hepatology* 2017; 66(2):542-554
- [F. Nevens, 2016]** Nevens, F., Andreone, P., Mazzella, G., Strasser, S. I., Bowlus, C., Invernizzi, P., Drenth, J. P., Pockros, P. J., Regula, J., Beuers, U., Trauner, M., Jones, D. E., Floreani, A., Hohenester, S., Luketic, V., Shiffman, M., van Erpecum, K. J., Vargas, V., Vincent, C., Hirschfield, G. M., Shah, H.,

[R. Wimmer, 2008]

Hansen, B., Lindor, K. D., Marschall, H. U., Kowdley, K. V., Hooshmand-Rad, R., Marmon, T., Sheeron, S., Pencek, R., MacConell, L., Pruzanski, M., Shapiro, D. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *The New England journal of medicine* 2016: 375(7);631-643

Wimmer, R., Hohenester, S., Pusch, T., Denk, G. U., Rust, C., Beuers, U. Tauroursodeoxycholic acid exerts anticholestatic effects by a cooperative cPKC alpha-/PKA-dependent mechanism in rat liver. *Gut* 2008: 57(10);1448-1454

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. SIMON HOHENESTER

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

ÜBERSICHT DER PUBLIKATIONEN DER KUMULATIVEN HABILITATIONSSCHRIFT

ÜBERSICHT DER PUBLIKATIONEN DER KUMULATIVEN HABILITATIONSSCHRIFT

1. Wimmer R[§], **Hohenester S[§]**, Pusl T, Denk GU, Rust C, Beuers U.
Tauroursodeoxycholic acid exerts anticholestatic effects by a cooperative cPKC α /PKA-dependent mechanism in rat liver.
Gut 2008; 57(10):1448-54 (IF₂₀₀₈: 9.8) § geteilte Erstautorenschaft
2. **Hohenester S**, Oude-Elferink R, Beuers U.
Primary Biliary Cirrhosis.
Semin Immunopathol 2009; 31(3):283-307(IF₂₀₀₉: 5.5). Review.
3. **Hohenester S**, Gates A, Wimmer R, Beuers U, Anwer SM, Rust C, Webster CRL.
Phosphatidylinositol-3-kinase p110 γ Contributes to Bile Salt-Induced Apoptosis in Primary Rat Hepatocytes and Human Hepatoma Cells.
J Hepatol 2010; 53(5):918-26 (IF₂₀₁₀: 9.3)
4. **Hohenester S**, Maillette de Buy Wenniger L, Paulusma CC, Jefferson D, Oude Elferink R, Beuers U.
A biliary HCO₃⁻ umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes.
Hepatology 2012; 55(1):173-83 (IF₂₀₁₂: 12.0)
5. Dilger K[§], **Hohenester S[§]**, Rust C, Schaap F, Bastiaansen B, Beuers U.
Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid profiles and intestinal detoxification machinery in primary biliary cirrhosis and health.
J Hepatol 2012; 57(1):133-40 (IF₂₀₁₂: 9.9) § geteilte Erstautorenschaft
6. **Hohenester S**, Beuers U, Medina JF, Oude Elferink RP.
Antimitochondrial antibodies may be insufficiently specific to define primary biliary cirrhosis-like disease in mice.
Hepatology 2013; 58(2):828-30 (IF₂₀₁₃: 11.2). "Correspondence" mit Originaldaten.
7. **Hohenester S**, Vennegeerts T, Wagner M, Wimmer R, Drolle H, Rieger C, Denk G, Rust C, Fiegl M.
Physiological hypoxia prevents bile salt-induced apoptosis in human and rat hepatocytes.
Liver Int 2014 Sep; 34(8):1224-31 (IF₂₀₁₄: 4.9)
8. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser S, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth J, Pockros P, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones D, Floreani A, **Hohenester S**, Luketic V, Shiffman M, van Erpecum K, Vargas V, Vincent C, Hirschfield G, Shah H, Hansen B, Lindor K, Marschall H, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D, POISE Study Group.
A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis.
N Engl J Med 2016; 375(7):631-43 (IF₂₀₁₆: 72.4)
9. Maroni L[§], **Hohenester S[§]**, van de Graaf S, Tolenaars D, van Lienden K, Oude Elferink R, Beuers U.
Knockout of the primary sclerosing cholangitis (PSC)-risk gene Fut2 leads to liver disease in mice.
Hepatology 2017 Aug; 66(2):542-554 (IF₂₀₁₆: 13.2) § geteilte Erstautorenschaft
10. Einer C[§], **Hohenester S[§]**, Wimmer R, Wottke L, Artmann R, Schulz S, Gosmann C, Simmons A, Leitzinger C, Eberhagen C, Borchard S, Schmitt S, Hauck SM, von Toerne C, Jastroch M, Walheim E, Rust C, Gerbes AL, Popper B, Mayr D, Schnurr M, Vollmar AM, Denk G, Zischka H.
Mitochondrial adaptation in steatotic mice.
Mitochondrion 2017. Accepted manuscript. (IF₂₀₁₆: 3.7) § geteilte Erstautorenschaft

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Einer C[§], **Hohenester S[§]**, Wimmer R, Wottke L, Artmann R, Schulz S, Gosmann C, Simmons A, Leitzinger C, Eberhagen C, Borchard S, Schmitt S, Hauck SM, von Toerne C, Jastroch M, Walheim E, Rust C, Gerbes AL, Popper B, Mayr D, Schnurr M, Vollmar AM, Denk G, Zischka H.

[§] geteilte Erstautorenschaft

Mitochondrial adaptation in steatotic mice

Mitochondrion, 2018;40:1-12; doi: 10.1016/j.mito.2017.08.015.

Abstrakt (von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935446>)

Western lifestyle-associated malnutrition causes steatosis that may progress to liver inflammation and mitochondrial dysfunction has been suggested as a key factor in promoting this disease. Here we have molecularly, biochemically and biophysically analyzed mitochondria from steatotic wild type and immune-compromised mice fed a Western diet (WD) - enriched in saturated fatty acids (SFAs). WD-mitochondria demonstrated lipidomic changes, a decreased mitochondrial ATP production capacity and a significant sensitivity to calcium. These changes preceded hepatocyte damage and were not associated with enhanced ROS production. Thus, WD-mitochondria do not promote steatohepatitis per se, but demonstrate bioenergetic deficits and increased sensitivity to stress signals.

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Maroni L[§], Hohenester S[§], van de Graaf S, Tolenaars D, van Lienden K, Oude Elferink R, Beuers U.
[§] geteilte Erstautorenschaft

Knockout of the primary sclerosing cholangitis (PSC)-risk gene Fut2 leads to liver disease in mice.

Hepatology 2017 Aug; 66(2):542-554; doi: 10.1002/hep.29029.

Abstrakt (von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28056490>)

The etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis is unknown. Genetic variants of fucosyltransferase 2 (FUT2) have been identified in genome-wide association studies as risk factors for primary sclerosing cholangitis. We investigated the role of Fut2 in murine liver pathophysiology by studying Fut2^{-/-} mice. Fut2^{-/-} mice were viable and fertile, had lower body weight than wild-type (wt) littermates and gray fur. Half of the Fut2^{-/-} mice showed serum bile salt levels 40 times higher than wt (Fut2^{-/-}-high), whereas the remainder were normocholanemic (Fut2^{-/-}-low). Fut2^{-/-} mice showed normal serum liver tests, bile flow, biliary bile salt secretion, fecal bile salt loss, and expression of major hepatocellular bile salt transporters and cytochrome P450 7a1, the key regulator of bile salt synthesis, indicating that elevated serum bile salts in Fut2^{-/-}-high mice were not explained by cholestasis. Fut2^{-/-}-high mice, but not Fut2^{-/-}-low mice, were sensitive to hydrophobic bile salt feeding (0.3% glycochenodeoxycholate); they rapidly lost weight and showed elevation of serum liver tests (alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase) and areas of liver parenchymal necrosis. Histomorphological evaluation revealed the presence of paraportal shunting vessels, increased numbers of portal vascular structures, wall thickening of some portal arteries, and periductal fibrosis in Fut2^{-/-}-high mice more than Fut2^{-/-}-low mice and not wt mice. Unconjugated bilirubin and ammonia were or tended to be elevated in Fut2^{-/-}-high mice only. Portosystemic shunting was demonstrated by portal angiography, which disclosed virtually complete portosystemic shunting in Fut2^{-/-}-high mice, discrete portosystemic shunting in Fut2^{-/-}-low mice, and no shunting in wt littermates.

CONCLUSION: Liver pathology in Fut2^{-/-} mice is dominated by consequences of portosystemic shunting resulting in microcirculatory disturbances, mild (secondary) periductal fibrosis, and sensitivity toward human bile salt toxicity.

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser S, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JPH, Pockros P, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones DE, Floreani A, **Hohenester S**, Luketic V, Shiffman M, van Erpecum KJ, Vargas V, Vincent C, Hirschfield GM, Shah H, Hansen B, Lindor KD, Marschall HU, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D for the POISE Study Group.

A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis.

New England Journal of Medicine 2016; 375(7):631-43; doi: 10.1056/NEJMoa1509840.

Abstrakt (von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27532829>)

BACKGROUND: Primary biliary cholangitis (formerly called primary biliary cirrhosis) can progress to cirrhosis and death despite ursodiol therapy. Alkaline phosphatase and bilirubin levels correlate with the risk of liver transplantation or death. Obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist, has shown potential benefit in patients with this disease.

METHODS: In this 12-month, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, we randomly assigned 217 patients who had an inadequate response to ursodiol or who found the side effects of ursodiol unacceptable to receive obeticholic acid at a dose of 10 mg (the 10-mg group), obeticholic acid at a dose of 5 mg with adjustment to 10 mg if applicable (the 5-10-mg group), or placebo. The primary end point was an alkaline phosphatase level of less than 1.67 times the upper limit of the normal range, with a reduction of at least 15% from baseline, and a normal total bilirubin level.

RESULTS: Of 216 patients who underwent randomization and received at least one dose of obeticholic acid or placebo, 93% received ursodiol as background therapy. The primary end point occurred in more patients in the 5-10-mg group (46%) and the 10-mg group (47%) than in the placebo group (10%; $P < 0.001$ for both comparisons). Patients in the 5-10-mg group and those in the 10-mg group had greater decreases than those in the placebo group in the alkaline phosphatase level (least-squares mean, -113 and -130 U per liter, respectively, vs. -14 U per liter; $P < 0.001$ for both comparisons) and total bilirubin level (-0.02 and -0.05 mg per deciliter [-0.3 and -0.9 μmol per liter], respectively, vs. 0.12 mg per deciliter [2.0 μmol per liter]; $P < 0.001$ for both comparisons). Changes in noninvasive measures of liver fibrosis did not differ significantly between either treatment group and the placebo group at 12 months. Pruritus was more common with obeticholic acid than with placebo (56% of patients in the 5-10-mg group and 68% of those in the 10-mg group vs. 38% in the placebo group). The rate of serious adverse events was 16% in the 5-10-mg group, 11% in the 10-mg group, and 4% in the placebo group.

CONCLUSIONS: Obeticholic acid administered with ursodiol or as monotherapy for 12 months in patients with primary biliary cholangitis resulted in decreases from baseline in alkaline phosphatase and total bilirubin levels that differed significantly from the changes observed with placebo. There were more serious adverse events with obeticholic acid. (Funded by Intercept Pharmaceuticals; POISE ClinicalTrials.gov number, NCT01473524; Current Controlled Trials number, ISRCTN89514817.).

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Hohenester S, Vennegeerts T, Wagner M, Wimmer R, Drolle H, Rieger C, Denk G, Rust C, Fiegl M.

Physiological hypoxia prevents bile salt-induced apoptosis in human and rat hepatocytes.

Liver International 2014 Sep; 34(8):1224-31; doi: 10.1111/liv.12368.

Abstrakt (von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24164780>)

BACKGROUND & AIMS: Hydrophobic bile salts such as glycochenodeoxycholate (GCDC) accumulate in cholestatic liver disease and induce hepatocellular apoptosis, promoting profibrotic signalling. The tissue microenvironment is an integral player in cellular pathophysiology, but it is not routinely incorporated into laboratory studies. Tissue oxygen partial pressure (pO_2) may be an underestimated component of the microenvironment: in the liver, a pO_2 of 30-45 mmHg (approximately 6% O_2) is physiological, because of predominant portal blood supply. It was the aim of this project to investigate the impact of physiological hypoxia (i.e. 6% O_2) on hepatocellular function, namely, bile salt-induced apoptosis.

METHODS: Human hepatoma cells (HepG2-Ntcp) and primary rat hepatocytes were cultured at standard laboratory (hyperoxic) conditions (21% O_2) and at physiological hypoxia (6% O_2) in parallel for 1-8 days to study hepatocellular apoptosis and activation of signalling pathways. Standard laboratory analyses were applied for bile salt uptake, caspase-3/-7 activity, western blotting and gene-array analysis.

RESULTS: Culturing at physiological hypoxia protected both human and rat hepatocytes against GCDC-induced apoptosis: caspase-3/-7 activation was diminished by 3.1 ± 0.5 -fold in human HepG2-Ntcp and completely abolished in primary rat hepatocytes. Bile salt uptake was unaffected. Induction of hypoxia-inducible factor-1 α indicated adaption to physiological hypoxia. The MEK/ERK cascade was activated and anti-apoptotic mediators were induced: N-Myc down-regulated gene, gelsolin and carbonic anhydrase IX were upregulated 12.4-, 6.5- and 5.2-fold respectively.

CONCLUSIONS: We conclude from these data that (i) physiological hypoxia protects hepatocytes from bile salt-induced apoptosis, (ii) tissue pO_2 is a crucial, underestimated component of the microenvironment and should (iii) be considered when studying hepatocellular physiology in vitro.

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. SIMON HOHENESTER

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Hohenester S, Beuers U, Medina JF, Oude Elferink RP.

Antimitochondrial antibodies may be insufficiently specific to define primary biliary cirrhosis-like disease in mice.

Hepatology 2013; 58(2):828-30; doi: 10.1002/hep.26243.

“Correspondence” mit Originaldaten.

Kein Abstrakt verfügbar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23315816>).

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Dilger K[§], Hohenester S[§], Rust C, Schaap F, Bastiaansen B, Beuers U.
[§] geteilte Erstautorenschaft

Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid profiles and intestinal detoxification machinery in primary biliary cirrhosis and health.

Journal of Hepatology 2012; 57(1):133-40; doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.014.

Abstrakt (von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414767>)

BACKGROUND & AIMS: Ursodeoxycholic acid (UDCA) exerts anticholestatic, antifibrotic and antiproliferative effects in primary biliary cirrhosis (PBC) via mechanisms not yet fully understood. Its adequate biliary enrichment is considered mandatory for therapeutic efficacy. However, precise determination of biliary enrichment of UDCA is not possible in clinical practice. Therefore, we investigated (i) the relationship between biliary enrichment and plasma pharmacokinetics of UDCA, (ii) the effect of UDCA on plasma and biliary bile acid composition and conjugation patterns, and (iii) on the intestinal detoxification machinery in patients with PBC and healthy controls.

METHODS: In 11 PBC patients and 11 matched healthy subjects, cystic bile and duodenal tissue were collected before and after 3 weeks of administration of UDCA (15 mg/kg/day). Extensive pharmacokinetic profiling of bile acids was performed. The effect of UDCA on the intestinal detoxification machinery was studied by quantitative PCR and Western blotting.

RESULTS: The relative fraction of UDCA and its conjugates in plasma at trough level[x] correlated with their biliary enrichment[y] ($r=0.73$, $p=0.0001$, $y=3.65+0.49x$). Taurine conjugates of the major hydrophobic bile acid, chenodeoxycholic acid, were more prominent in bile of PBC patients than in that of healthy controls. Biliary bile acid conjugation patterns normalized after treatment with UDCA. UDCA induced duodenal expression of key export pumps, BCRP and P-glycoprotein.

CONCLUSIONS: Biliary and trough plasma enrichment of UDCA are closely correlated in PBC and health. Taurine conjugation may represent an adaptive mechanism in PBC against chenodeoxycholic acid-mediated bile duct damage. UDCA may stabilize small intestinal detoxification by upregulation of efflux pumps.

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Hohenester S, Maillette de Buy Wenniger L, Paulusma CC, Jefferson D, Oude Elferink R, Beuers U.

A biliary HCO₃⁻ umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes.

Hepatology 2012; 55(1):173-83; doi: 10.1002/hep.24691.

Abstract (von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21932391>)

Human cholangiocytes are continuously exposed to millimolar levels of hydrophobic bile salt monomers. We recently hypothesized that an apical biliary HCO₃⁻ umbrella might prevent the protonation of biliary glycine-conjugated bile salts and uncontrolled cell entry of the corresponding bile acids, and that defects in this biliary HCO₃⁻ umbrella might predispose to chronic cholangiopathies. Here, we tested in vitro whether human cholangiocyte integrity in the presence of millimolar bile salt monomers is dependent on (1) pH, (2) adequate expression of the key HCO₃⁻ exporter, anion exchanger 2 (AE2), and (3) an intact cholangiocyte glycocalyx. To address these questions, human immortalized cholangiocytes and cholangiocarcinoma cells were exposed to chenodeoxycholate and its glycine/taurine conjugates at different pH levels. Bile acid uptake was determined radiochemically. Cell viability and apoptosis were measured enzymatically. AE2 was knocked down by lentiviral short hairpin RNA. A cholangiocyte glycocalyx was identified by electron microscopy, was enzymatically desialylated, and sialylation was quantified by flow cytometry. We found that bile acid uptake and toxicity in human immortalized cholangiocytes and cholangiocarcinoma cell lines in vitro were pH and AE2 dependent, with the highest rates at low pH and when AE2 expression was defective. An apical glycocalyx was identified on cholangiocytes in vitro by electron microscopic techniques. Desialylation of this protective layer increased cholangiocellular vulnerability in a pH-dependent manner.

CONCLUSION: A biliary HCO₃⁻ umbrella protects human cholangiocytes against damage by bile acid monomers. An intact glycocalyx and adequate AE2 expression are crucial in this process. Defects of the biliary HCO₃⁻ umbrella may lead to the development of chronic cholangiopathies.

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Hohenester S, Gates A, Wimmer R, Beuers U, Anwer SM, Rust C, Webster CRL.

Phosphatidylinositol-3-kinase p110 γ Contributes to Bile Salt-Induced Apoptosis in Primary Rat Hepatocytes and Human Hepatoma Cells.

Journal of Hepatology 2010; 53(5):918-26; 10.1016/j.jhep.2010.05.015

Abstrakt (von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20675006>)

BACKGROUND & AIMS: Glycochenodeoxycholate (GCDC) and tauroolithocholate (TLC) are hepatotoxic and cholestatic bile salts, whereas tauroursodeoxycholate (TUDC) is cytoprotective and anticholestatic. Yet they all act, in part, through phosphatidylinositol-3-kinase(PI3K)-dependent mechanisms ("PI3K-paradox"). Hepatocytes express three catalytic PI3K Class I isoforms (p110 $\alpha/\beta/\gamma$), specific functions of which, in liver, are unclear. In other cell types, p110 γ is associated with detrimental effects. To shed light on the PI3K enigma, we determined whether hydrophobic and hydrophilic bile salts differentially activate distinct p110 isoforms in hepatocytes, and whether p110 γ mediates bile salt-induced hepatocyte cell death.

METHODS: Isoform-specific PI3K activity assays were established to determine isoform activation by bile salts in rat hepatocytes. Activation of Akt and JNK was determined by immunoblotting. Following stimulation with hydrophobic bile salts, hepatocellular apoptosis was determined morphologically after Hoechst staining and by analysis of caspase-3/-7 activity or caspase-3 cleavage. Activity or expression of PI3K p110 γ was inhibited pharmacologically (AS604850) or by knock-down using specific siRNA.

RESULTS: All bile salts tested activated p110 β , while p110 α was activated by TUDC and GCDC. Intriguingly, only hydrophobic bile salts activated p110 γ . Inhibition of p110 γ attenuated GCDC-induced Akt- and JNK-activation, but did not alter TUDC- or cAMP-induced Akt-signaling in rat hepatocytes. Inhibition or knock-down of p110 γ markedly attenuated hydrophobic bile salt-induced apoptosis in rat hepatocytes and human hepatoma cell lines but did not alter Fas-, tumor necrosis factor α - and etoposide-induced apoptosis. Depletion of Ca(++) prevented GCDC-induced toxicity in rat hepatocytes but did not affect GCDC-induced Akt- and JNK-activation.

CONCLUSIONS: PI3K p110 γ is activated by hydrophobic, but not hydrophilic bile salts. Bile salt-induced hepatocyte apoptosis is partly mediated via a PI3K p110 γ dependent signaling pathway, potentially involving JNK.

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Hohenester S, Oude-Elferink RP, Beuers U.

Primary Biliary Cirrhosis.

Semin Immunopathol 2009; 31(3):283-307, doi: 10.1007/s00281-009-0164-5

Abstrakt (von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19603170>)

Primary biliary cirrhosis (PBC) is an immune-mediated chronic cholestatic liver disease with a slowly progressive course. Without treatment, most patients eventually develop fibrosis and cirrhosis of the liver and may need liver transplantation in the late stage of disease. PBC primarily affects women (female preponderance 9-10:1) with a prevalence of up to 1 in 1,000 women over 40 years of age. Common symptoms of the disease are fatigue and pruritus, but most patients are asymptomatic at first presentation. The diagnosis is based on sustained elevation of serum markers of cholestasis, i.e., alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase, and the presence of serum antimitochondrial antibodies directed against the E2 subunit of the pyruvate dehydrogenase complex. Histologically, PBC is characterized by florid bile duct lesions with damage to biliary epithelial cells, an often dense portal inflammatory infiltrate and progressive loss of small intrahepatic bile ducts. Although the insight into pathogenetic aspects of PBC has grown enormously during the recent decade and numerous genetic, environmental, and infectious factors have been disclosed which may contribute to the development of PBC, the precise pathogenesis remains enigmatic. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is currently the only FDA-approved medical treatment for PBC. When administered at adequate doses of 13-15 mg/kg/day, up to two out of three patients with PBC may have a normal life expectancy without additional therapeutic measures. The mode of action of UDCA is still under discussion, but stimulation of impaired hepatocellular and cholangiocellular secretion, detoxification of bile, and antiapoptotic effects may represent key mechanisms. One out of three patients does not adequately respond to UDCA therapy and may need additional medical therapy and/or liver transplantation. This review summarizes current knowledge on the clinical, diagnostic, pathogenetic, and therapeutic aspects of PBC.

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

Wimmer R[§], Hohenester S[§], Pusch T, Denk GU, Rust C, Beuers U.

[§] geteilte Erstautorenschaft

Tauroursodeoxycholic acid exerts anticholestatic effects by a cooperative cPKC α -/PKA-dependent mechanism in rat liver.

Gut 2008; 57(10):1448-54, doi: 10.1136/gut.2007

Abstrakt (von: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18583398>)

OBJECTIVE: Ursodeoxycholic acid (UDCA) exerts anticholestatic effects in part by protein kinase C (PKC)-dependent mechanisms. Its taurine conjugate, TUDCA, is a cPKC α agonist. We tested whether protein kinase A (PKA) might contribute to the anticholestatic action of TUDCA via cooperative cPKC α -/PKA-dependent mechanisms in taurochenodeoxycholic acid (TLCA)-induced cholestasis.

METHODS: In perfused rat liver, bile flow was determined gravimetrically, organic anion secretion spectrophotometrically, lactate dehydrogenase (LDH) release enzymatically, cAMP response-element binding protein (CREB) phosphorylation by immunoblotting, and cAMP by immunoassay. PKC/PKA inhibitors were tested radiochemically. In vitro phosphorylation of the conjugate export pump, Mrp2/Abcc2, was studied in rat hepatocytes and human Hep-G2 hepatoma cells.

RESULTS: In livers treated with TLCA (10 μ mol/l)+TUDCA (25 μ mol/l), combined inhibition of cPKC by the cPKC-selective inhibitor Gö6976 (100 nmol/l) or the non-selective PKC inhibitor staurosporine (10 nmol/l) and of PKA by H89 (100 nmol/l) reduced bile flow by 36% ($p < 0.05$) and 48% ($p < 0.01$), and secretion of the Mrp2/Abcc2 substrate, 2,4-dinitrophenyl-S-glutathione, by 31% ($p < 0.05$) and 41% ($p < 0.01$), respectively; bile flow was unaffected in control livers or livers treated with TUDCA only or TLCA+taurochenodeoxycholic acid. Inhibition of cPKC or PKA alone did not affect the anticholestatic action of TUDCA. Hepatic cAMP levels and CREB phosphorylation as readout of PKA activity were unaffected by the bile acids tested, suggesting a permissive effect of PKA for the anticholestatic action of TUDCA. Rat and human hepatocellular Mrp2 were phosphorylated by phorbol ester pretreatment and recombinant cPKC α , nPKC ϵ , and PKA, respectively, in a staurosporine-sensitive manner.

CONCLUSION:

UDCA conjugates exert their anticholestatic action in bile acid-induced cholestasis in part via cooperative post-translational cPKC α -/PKA-dependent mechanisms. Hepatocellular Mrp2 may be one target of bile acid-induced kinase activation.

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. SIMON HOHENESTER

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

LEBENS LAUF

[illegible]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]

[REDACTED]

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. SIMON HOHENESTER

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

VERZEICHNIS DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN

VERZEICHNIS DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN

A. ORIGINALARBEITEN ALS ERSTAUTOR

1. Einer C[§], **Hohenester S[§]**, Wimmer R, Wottke L, Artmann R, Schulz S, Gosmann C, Simmons A, Leitzinger C, Eberhagen C, Borchard S, Schmitt S, Hauck SM, von Toerne C, Jastroch M, Walheim E, Rust C, Gerbes AL, Popper B, Mayr D, Schnurr M, Vollmar AM, Denk G, Zischka H.
Mitochondrial adaptation in steatotic mice
Mitochondrion 2017. Accepted manuscript. (IF₂₀₁₆: 3.7) §geteilte Erstautorenschaft

2. Maroni L[§], **Hohenester S[§]**, van de Graaf SFJ, Tolenaars D, van Lienden K, Oude Elferink RPJ, Beuers U.
Knockout of the primary sclerosing cholangitis (PSC)-risk gene Fut2 leads to liver disease in mice.
Hepatology 2017 Aug; 66(2):542-554. (IF₂₀₁₆: 13.2) §geteilte Erstautorenschaft

3. **Hohenester S**, Vennegeerts T, Wagner M, Wimmer R, Drolle H, Rieger C, Denk G, Rust C, Fiegl M.
Physiological hypoxia prevents bile salt-induced apoptosis in human and rat hepatocytes.
Liver Int 2014 Sep; 34(8):1224-31 (IF₂₀₁₄: 4.9)

4. **Hohenester S**, Maillette de Buy Wenniger L, Paulusma CC, Jefferson D, Oude Elferink R, Beuers U.
A biliary HCO₃⁻ umbrella constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in human cholangiocytes.
Hepatology 2012; 55(1):173-83 (IF₂₀₁₂: 12.0)

5. Dilger K[§], **Hohenester S[§]**, Rust C, Schaap F, Bastiaansen B, Beuers U.
Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid profiles and intestinal detoxification machinery in primary biliary cirrhosis and health.
J Hepatol 2012; 57(1):133-40 (IF₂₀₁₂: 9.9) §geteilte Erstautorenschaft

6. **Hohenester S**, Gates A, Wimmer R, Beuers U, Anwer SM, Rust C, Webster CRL.
Phosphatidylinositol-3-kinase p110 γ contributes to bile salt-induced apoptosis in primary rat hepatocytes and human hepatoma cells.
J Hepatol 2010; 53(5):918-26 (IF₂₀₁₀: 9.3)

7. Wimmer R[§], **Hohenester S[§]**, Pusch T, Denk GU, Rust C, Beuers U.
Tauroursodeoxycholic acid exerts anticholestatic effects by a cooperative cPKC α /PKA-dependent mechanism in rat liver.
Gut 2008; 57(10):1448-54 (IF₂₀₀₈: 9.8) §geteilte Erstautorenschaft

B. ORIGINALARBEITEN ALS KO-AUTOR

1. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser S, Bowlus C, Invernizzi P, Drenth JPH, Pockros P, Regula J, Beuers U, Trauner M, Jones DE, Floreani A, **Hohenester S**, Luketic V, Shiffman M, van Erpecum KJ, Vargas V, Vincent C, Hirschfield GM, Shah H, Hansen B, Lindor KD, Marschall HU, Hooshmand-Rad R, Marmon T, Sheeron S, Pencek R, MacConell L, Pruzanski M, Shapiro D for the POISE Study Group.
A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis.
N Engl J Med 2016; 375(7):631-43 (IF₂₀₁₆: 72.4)
2. Lichtmanegger J, Leitzinger C, Wimmer R, Schmitt S, Schulz S, Kabiri Y, Eberhagen C, Rieder T, Janik D, Neff F, Straub BK, Schirmacher P, DiSpirito AA, Bandow N, Baral BS, Flatley A, Kremmer E, Denk G, Reiter FP, **Hohenester S**, Eckardt-Schupp F, Dencher A, Adamski J, Sauer V, Niemietz C, Schmidt HHJ, Merle U, Gotthardt DN, Kroemer G, Weiss KH, Zischka H.
Methanobactin reverses acute liver failure in a rat model of Wilson Disease.
J Clin Invest 2016; 126(7):2721-35 (IF₂₀₁₆: 12.8)
3. Reiter FP, Wimmer R, Wottke L, Artmann R, Nagel JM, Carranza MO, Mayr D, Rust C, Fickert P, Trauner M, Gerbes AL, **Hohenester S**, Denk GU.
Role of interleukin-1 and its antagonism on hepatic stellate cell proliferation and liver fibrosis in the Abcb4(-/-) mouse model.
World J Hepatol 2016; 18(8):401-10 (IF₂₀₁₆: n.d.)
4. Friedrich K, Smit M, Brune M, Giese T, Rupp C, Wannhoff A, Kloeters P, Leopold Y, Denk GU, Weiss HK, Stremmel W, Sauer P, **Hohenester S**, Schirmacher P, Schemmer P, Gotthardt D.
CD14 is associated with biliary stricture formation.
Hepatology 2016; 64(3):843-52 (IF₂₀₁₆: 13.2)
5. Reiter F, **Hohenester S**, Nagel JM, Wimmer R, Artmann R, Wottke L, Makeschin M, Mayr D, Rust C, Trauner M, Denk GU.
1,25-(OH)₂ Vitamin D3 prevents activation of hepatic stellate cells in vitro and ameliorates inflammatory liver damage but not fibrosis in the Abcb4-/- model.
Biochem Biophys Res Commun 2015; 459(2):227-33 (IF₂₀₁₅: 2.4)
6. Denk G, Omary AJ, Reiter FP, **Hohenester S**, Wimmer R, Holdenrieder S, Rust C.
Soluble intracellular adhesion molecule, M30 and M65 as serum markers of disease activity and prognosis in cholestatic liver diseases.
Hepatol Res 2014; 44(13):1286-98 (IF₂₀₁₄: 2.7)
7. Kunne C, Acco A, **Hohenester S**, Duijst S, de Waart DR, Zamanbin A, Elferink RP.
Defective bile salt biosynthesis and hydroxylation in mice with reduced cytochrome P450 activity.
Hepatology 2013; 57(4):1509-17 (IF₂₀₁₃: 11.2)
8. Schonhoff C, Yamazaki A, **Hohenester S**, Webster CRL, Bouscarel B, Anwer SM.
PKC {epsilon}-dependent and -independent effects of tauroolithocholate on PI3K/PKB pathway and taurocholate uptake in HuH-NTCP cell line.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 297(6):G1259-67 (IF₂₀₀₉: 3.3)
9. Gates A, **Hohenester S**, Anwer SM, Webster CRL.
cAMP-GEF cytoprotection by Src tyrosine kinase activation of phosphoinositide-3-kinase p110 beta/alpha in rat hepatocytes.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2009; 296(4):G764-74 (IF₂₀₀₉: 3.3)

10. Denk GU, **Hohenester S**, Wimmer R, Boehland C, Rust C, Beuers U.

Role of Mitogen-Activated Protein Kinases in Tauroursodeoxycholic Acid-Induced Bile Formation in Cholestatic Rat Liver.

Hepatology 2008; 38(7):717-26 (IF₂₀₀₈: 1.6)

11. Dilger K, Cascorbi I, Gruenhage F, **Hohenester S**, Sauerbruch T, Beuers U.

Multidrug resistance 1 genotype and disposition of budesonide in early primary biliary cirrhosis.

Liver Int 2006; 26(3): 285-90 (IF₂₀₀₆: 2.3)

C. REVIEWS

1. **Hohenester S**, Beuers U.

Chronic cholestatic liver diseases: Differential diagnosis, pathogenesis and current treatment in adults.

Internist (Berl). 2017 Aug;58(8):805-825 (IF₂₀₁₆: 0.4)

2. Maroni L, van de Graaf SF, **Hohenester SD**, Oude Elferink RP, Beuers U.

Fucosyltransferase 2: A Genetic Risk Factor for Primary Sclerosing Cholangitis and Crohn's Disease-A Comprehensive Review.

Clin Rev Allergy Immunol 2015; 48(2-3):182-91 (IF₂₀₁₅: 5.3)

3. Maillette de Buy Wenniger LJ[§], **Hohenester S**[§], Maroni L, van Vliet SJ, Oude Elferink RP, Beuers U.

The Cholangiocyte Glycocalyx Stabilizes the 'Biliary HCO₃ Umbrella': An Integrated Line of Defense against Toxic Bile Acids.

Dig Dis 2015; 33(3):397-407 (IF₂₀₁₅: 1.8)

[§] geteilte Erstautorenschaft

4. **Hohenester S**, Maillette de Buy Wenniger L, Jefferson DM, Oude Elferink RP, Beuers U.

Biliary bicarbonate secretion constitutes a protective mechanism against bile acid-induced injury in man.

Dig Dis. 2011; 29(1):62-5 (IF₂₀₁₁: 2.4)

5. Beuers U, **Hohenester S**, Maillette de Buy Wenniger L, Kremer AE, Oude-Elferink RP.

The biliary bicarbonate umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies.

Hepatology 2010; 52(4):1489-96 (IF₂₀₁₀: 10.9)

6. **Hohenester S**, Oude-Elferink R, Beuers U.

Primary Biliary Cirrhosis.

Semin Immunopathol 2009; 31(3):283-307 (IF₂₀₀₉: 5.5)

D. BUCH(-KAPITEL)

1. **Hohenester S**, Gurdan M.

Lernkarten Biochemie

ISBN 3-437-43580-9, Elsevier - Urban & Fischer, München 2005

2. **Hohenester S**, Denk GU, Wimmer R, Rust C, Beuers U.

Role of Mitogen Activated Protein Kinase in Tauroursodeoxycholic acid-induced Bile Secretion in Cholestatic Rat Liver.

In: **Bile Acid Biology and its Therapeutic Implications** - ed. Keppler D et al., Kluwer Academic Publishers, Lancaster, UK 2005

E. SONSTIGE VERÖFFENTLICHUNGEN

1. Strassburg CP, Beckebaum S, Geier A, Gotthardt D, Klein R, Melter M, Schott E, Spengler U, Tacke F, Trauner M, Weiler-Normann C, Weismüller TJ, Tannapfel A, Tischendorf JJ, Schramm C für die Leitliniengruppe.
S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen, Diagnostik und Management.
AWMF Register Nr. 021-027, Februar 2017
2. **Hohenester S**, Beuers U, Medina JF, Oude Elferink RP.
Antimitochondrial antibodies may be insufficiently specific to define primary biliary cirrhosis-like disease in mice.
Hepatology 2013; 58(2):828-30 (IF₂₀₁₃: 11.2): “Correspondence” mit Originaldaten
3. **Hohenester S**, Beuers U.
Phosphatidylcholines as regulators of glucose and lipid homeostasis: promises and potential risks.
Hepatology 2011; 54(6):2265-7 (IF₂₀₁₁: 11.7): “Hepatology elsewhere”

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. SIMON HOHENESTER

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

ERKLÄRUNGEN

Versicherung an Eides Statt

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass die schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht ist.

München, 10.09.2017

Dr. med. Simon Hohenester

Erklärung über bisher eingereichte Habilitationsgesuche

Es wurden bisher keine weiteren Habilitationsgesuche an einer anderen Hochschule eingereicht. Ebenso wurde bisher kein akademischer Grad entzogen, ein entsprechendes Verfahren ist nicht anhängig.

München, 10.09.2017

Dr. med. Simon Hohenester

HABILITATIONSSCHRIFT VON DR. SIMON HOHENESTER

Von der Pathophysiologie zur Therapie chronisch cholestatischer Lebererkrankungen

VORSCHLÄGE ZUR BEGUTACHTUNG DER HABILITATIONSLEISTUNG

Vorschläge zur Begutachtung der Habilitationsleistung

Für die abschließende wissenschaftliche Begutachtung der Habilitationsleistung werden folgende Professoren vorgeschlagen:

1. Prof. Dr. med. Verena Keitel

Oberärztin, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf. email: verena.keitel@med.uni-duesseldorf.de

2. Prof. Dr. med. Christoph Schramm

Leiter des Martin Zeitz Centrums für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg. email: cschramm@uke.de

3. Prof. Dr. med. Daniel Gotthardt

Medizinische Fakultät Heidelberg. Aktuell Geschäftsführer der Mediteo GmbH, Hauptstraße 90, 69117 Heidelberg. Postanschrift: Landfriedstrasse 16, 69117 Heidelberg. email: daniel.gotthardt@gotthardt.com

München, 10.09.2017

Dr. med. Simon Hohenester